



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

DOCUMENT DE PRIORITE

COPIE OFFICIELLE

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 01 SEP. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

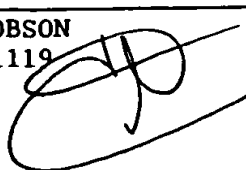
SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<p>REMISE DES PIÈCES</p> <p>DATE <b>24 MAI 2000</b></p> <p>LIEU <b>75 INPI PARIS</b></p> <p>N° D'ENREGISTREMENT</p> <p>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0006652</b></p> <p>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>24 MAI 2000</b></p>		<p><b>1</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</p> <p><b>CABINET LAVOIX</b> <b>2, Place d'Estienne d'Orves</b> <b>75441 PARIS CEDEX 09</b></p>	
<p><b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) <b>BFF 00/0326</b></p>			
<p><b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie</p>			
<p><b>2</b> NATURE DE LA DEMANDE</p>		<p>Cochez l'une des 4 cases suivantes</p>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<p><i>Demande de brevet initiale</i> N°</p> <p><i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N°</p>		<p>Date : / /</p> <p>Date : / /</p>	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<p><input type="checkbox"/></p> <p>N°</p> <p>Date : / /</p>	
<p><b>3</b> TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</p> <p><b>Nouveaux dérivés d'ascididémène et leurs applications thérapeutiques.</b></p>			
<p><b>4</b> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</p>		<p>Pays ou organisation</p> <p>Date : / / N°</p> <p>Pays ou organisation</p> <p>Date : / / N°</p> <p>Pays ou organisation</p> <p>Date : / / N°</p> <p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>	
<p><b>5</b> DEMANDEUR</p>		<p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>	
Nom ou dénomination sociale		LABORATOIRE L. LAFON	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	19, Avenue du Professeur Cadiot	
	Code postal et ville	94701 MAISONS ALFORT	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE <b>24 MAI 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0006652</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260899	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			BFF 00/0326		
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom					
Prénom					
Cabinet ou Société			CABINET LAVOIX		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	2 Place d'Estienne d'Orves			
	Code postal et ville	75441	PARIS CEDEX 09		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 53 20 14 20			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 48 74 54 56			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		brevets@cabinet-lavoix.com			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			C. JACOBSON n° 92.1119 		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> M. ROCHET

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques à base de composés polyaromatiques utiles notamment comme médicaments antitumoraux.

En 1999, les traitements cytotoxiques (chimiothérapie) utilisés pour réduire la taille des tumeurs cancéreuses, contenir le développement du processus tumoral voire, dans trop peu de cas encore, supprimer les amas de cellules cancéreuses et le risque de métastases, combinent des substances chimiques d'introduction récente avec d'autres qui sont utilisées depuis quelques dizaines d'années. Par exemple, au 5-fluorouracil (5-FU), reconnu depuis près de 40 ans comme l'un des traitements les plus actifs du cancer colo-rectal, peut être substitué l'un ou l'autre des inhibiteurs spécifiques de la topoisomérase I (irinotécan ou topotécan) lorsque la tumeur n'est plus sensible au 5-FU. Plus généralement, l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les tumeurs colo-rectales va également s'enrichir avec la mise à disposition de l'oxaliplatine, des nouveaux "donneurs" in situ de 5-FU ou des inhibiteurs sélectifs de la thymidylate synthétase. Cette co-existence ne se limite pas au traitement des cancers colo-rectaux puisque, également, la chimiothérapie des cancers du sein, de l'ovaire, du poumon fait maintenant largement appel à la famille des dérivés des taxanes (paclitaxel, docetaxel). Le besoin de traitements plus efficaces et mieux tolérés, améliorant ainsi la survie et la qualité de vie des malades est impérieux puisque, en prenant toujours l'exemple des tumeurs colo-rectales, il a été estimé (S.L. Parker, T. Tong, S. Bolden *et al.*, CA Cancer J. Clin., 1997) que, rien qu'aux Etats-Unis plus de 131 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 1997, dont 54 000 étaient responsables du décès des patients. C'est la connaissance de cette situation qui a incité les inventeurs à s'intéresser à une famille de composés polyaromatiques encore peu étudiés, identifiés chez des Ascidies de mers chaudes, pour développer une chimie médicinale originale destinée à sélectionner des composés synthétiques issus d'un travail de conception/modulation chimique et doués d'une activité cytotoxique significative au plan thérapeutique.

Les mers et les océans qui couvrent plus de 70 % de la surface du globe, hébergent des plantes marines et des éponges dont l'étude pharmacognosique systématique progressive montre que ces espèces vivantes peuvent contenir des alcaloïdes complexes présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes. Par exemple, les éponges *Cryptotheca crypta* et *Halichondria okadai* font l'objet

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

d'études approfondies depuis la découverte de la présence, dans leurs cellules, de cytarabine ou d'halichondrine B. Il en est de même pour la famille des tuniciers, depuis l'isolement de l'aplidine du tunicier *Aplidium albicans* qui vit dans les îles Baléares (Espagne). Des alcaloïdes à structure tétrahydroisoquinolone ont été isolés de l'ascidie *Ecteinascidia turbinata*. Parmi ceux-ci, l'ecteinascidin-743 fait l'objet de travaux pré-cliniques approfondis (E. Igbicka *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 130 p.34), ainsi que d'essais cliniques destinés à définir son potentiel thérapeutique comme médicament anticancéreux (A. Bowman *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 452 p.118 ; M.Villanova-Calero *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 453 p.118 ; M.J.X. Hillebrand *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 455 p.119; E. Citkovic *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 456 p.119). De nouveaux dérivés d'acridines pentacycliques font également l'objet de travaux de pharmaco-chimie (D.J. Hagan *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Transf., 1997; 1: 2739-2746).

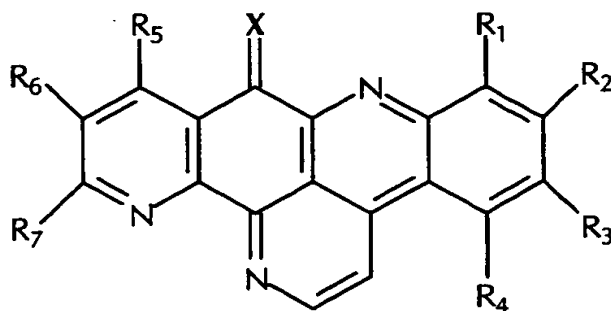
Autre alcaloïde naturel d'origine marine, l'ascididémine a été extraite du tunicier *Didemnum sp.* (J. Kobayashi *et al.*, Tetrahedron Lett. 1988 ; 29 : 1177-80) et de l'ascidie *Cystodytes dellechiaiei* (I. Bonnard *et al.*, Anti-cancer Drug design 1995 ; 10 : 333-46). L'ascididémine possède des propriétés antiprolifératives mises en évidence sur le modèle de leucémie murine (lignées P388 ou L1210) et décrites par F. Schmitz *et al.* (J. Org. Chem. 1991 ; 56 : 804-8), B. Lindsay *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995 ; 5 : 739-42) et J. Kobayashi *et al.* (Tetrahedron Lett. 1988 ; 29 : 1177-80) et sur le modèle de leucémie humaine décrites par I. Bonnard *et al.* (Anti-cancer Drug design 1995 ; 10 : 333-46). Plusieurs voies de synthèse de l'ascididémine ont été rapportées par différents auteurs : F. Bracher *et al.* (Heterocycles 1989 ; 29 : 2093-95), C.J. Moody *et al.* (Tetrahedron Lett. 1992 ; 48 : 3589-602) et G. Gellerman *et al.* (Synthesis 1994 ; 239-41).

On peut également citer la 2-bromoleptoclinidone (selon la dénomination de S.J. Bloor *et al.* 1987), isolée de l'ascidie *Leptoclinides sp.* par S.J. Bloor *et al.* (J. Ann. Chem. Soc. 1987 ; 109 : 6134-6) et synthétisée par F. Bracher *et al.* (Hétérocycles 1989 ; 29 : 2093-95) puis par M.E. Jung *et al.* (Hétérocycles 1994 ; 39 ; 2 : 767-778). La 2-bromoleptoclinidone présente une cytotoxicité sur le modèle cellulaire de leucémie avec une DE 50 de 0,4 µg/ml. Les propriétés cytotoxiques

ont été confirmées, par F. Bracher (Pharmazie 1997 ; 52 : 57–60) aussi bien *in vitro* - sur soixante lignées cellulaires tumorales en culture - que *in vivo* sur les modèles de xénogreffes de lignées cellulaires tumorales humaines (tumeurs du colon SW-620 et HTC116, tumeur rénale A498 et mélanome LOX IM VI) implantées chez des souris.

D'autres composés dérivés de l'ascididémine tels que la 11-hydroxy ascididémine, la 11-méthoxy ascididémine, les 11-phényle et 11-nitrophényle ascididémines, les 1-nitro et 3-nitro ascididémines et la néocalliactine ont été décrits au plan chimique (selon la numérotation de S.J. Bloor *et al.* 1987) par différentes équipes telles que celles de F.J. Schmitz (J. Org. Chem. 1991 ; 56 : 804-8) et de Y. Kitahara *et al.* (Heterocycles 1993 ; 36 : 943–46 ; Tetrahedron Lett. 1997 ; 53, 17029–38), G. Gellerman *et al.* (Tetrahedron Lett. 1993 ; 34 : 1827-30), S. Nakahara *et al.* (Heterocycles 1993; 36 : 1139-44), I. Spector *et al.* (US Patent Number : 5,432,172, Jul. 11, 1995). Récemment, les synthèses de la 5-acétoxymethylascididémine et de la 5-formylascididémine ont été décrites par B.S. Lindsay *et al.* (Tetrahedron 2000 ; 56 : 497-505). La 5-acétoxymethylascididémine présente une activité équivalente à celle de l'ascididémine dans les tests *in vitro* d'inhibition de la croissance cellulaire tumorale.

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule générale suivante :

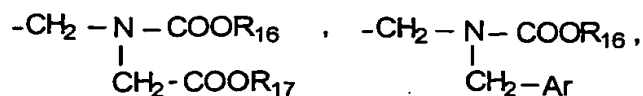


Formule I



dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe -N-OH,
- 5 - R<sub>1</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lesquels R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,
- R<sub>3</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 10 les groupes alcoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un groupe guanidino, les groupes -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lesquels R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), phénylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), et les groupes -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y avec Y choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)<sub>2</sub>, alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et n = 1 à 3,
- 15 - R<sub>4</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupes nitro, et les groupes -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> dans lesquels R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont choisis parmi :
  - l'hydrogène, un atome d'halogène,
  - 20 les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hydroxyle, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CHO, -COOH, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CONHR<sub>14</sub>, -CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, les groupes -NHCOR<sub>14</sub> et -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, dans lesquels R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) et -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
  - les groupes -phényl-CO-CH<sub>3</sub> ou -phényl-CO-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
  - 25 morpholino, nitro, SO<sub>3</sub>H,
  - les groupes :



R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et Ar étant un groupe aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>,

à l'exclusion des composés dans lesquels existe la combinaison:

X = O,

5 et, ou bien : R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H,

ou bien : R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H et R<sub>2</sub> = Br,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

10 La présente invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X représente l'oxygène,

- R<sub>1</sub> est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino,

15 - R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,

- R<sub>3</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), les groupes alcoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un groupe guanidino, les groupes -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lesquels R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) et les groupes  
20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y avec Y choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)<sub>2</sub>, alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et n = 1 à 3,

- R<sub>4</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes nitro et amino,

- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> représentent un hydrogène,

à l'exclusion des composés dans lesquels R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H, ou

25 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H et R<sub>2</sub> = Br,

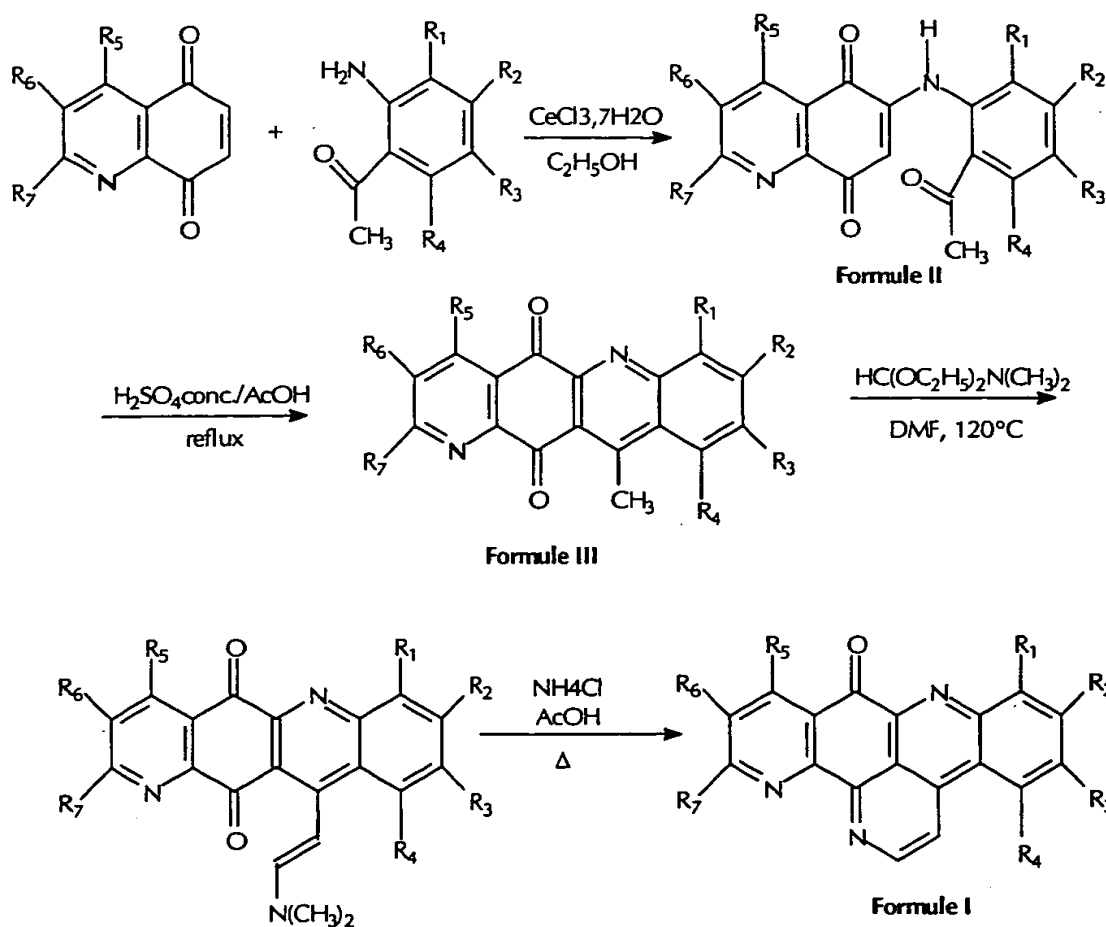
et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Les "sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables"  
30 désignent les sels qui donnent les propriétés biologiques des bases libres, sans

avoir d'effet indésirable. Ces sels peuvent être notamment ceux formés avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique; des sels métalliques acides, tels que l'orthophosphate disodique et le sulfate monopotassique, et des acides organiques.

La présente invention a également pour objet les composés de formule I telle que définie précédemment à l'exclusion des composés dans lesquels  $X = O$ , et, ou bien  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$ , ou bien  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$  et  $R_2 = Br$ , ou bien  $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$  et  $R_3 = OCH_3$ , ou bien  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 = H$  et  $R_5 = OH$  ou  $OCH_3$ , ou bien  $R_1 = NO_2$  et  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$ .

De manière générale, les composés de formule I sont obtenus selon le schéma réactionnel général décrit par F. Bracher *et al* (Heterocycles 1989 ; 29 : 2093-95) pour l'ascididémine. Selon ce schéma, les composés sont préparés par amination oxydative d'une 5,8-quinone substituée avec une ortho-aminoacétophénone substituée, suivi de la cyclisation de la diaryl amine obtenue (composés de formule II) en quinone tétracyclique intermédiaire (composés de formule III). L'énamine formée par réaction du composé de formule III avec le diéthyl acétal du diméthylformamide conduit au dérivé final (formule I) par cyclisation :



L'ascididémine a été préparée selon le procédé décrit par F. Bracher *et al.*  
 (Heterocycles 1989 ; 29 : 2093–95) et est référencée, dans le présent document,  
 sous le numéro CRL 8274.

Certains composés peuvent également être préparés directement à partir de  
 l'ascididémine ou à partir d'un composé de formule I utilisé comme intermédiaire  
 de synthèse.

C'est ainsi en particulier que les composés de formule I dans lesquels  $R_3 =$   
 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$  avec  $R_{10}$  et/ou  $R_{11}$  différents de l'hydrogène, peuvent être obtenus à  
 partir d'un composé de formule I dans laquelle  $R_3 = -\text{NH}_2$ .

**EXEMPLE 1**

**5-bis(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2-d][1,10]phénanthroline-9-one**  
(CRL 8422)

**1 – Synthèse de la 5-bromo-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-9-one**  
(CRL 8248)

5 A une solution d'ascididémine (0,5 g, 1,77 mmol) dans 20 ml d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte une solution de brome (0,2 ml, 3,88 mmol) dans 5 ml d'acide acétique. Le milieu réactionnel est porté à reflux (réfrigérant bouché) 24 heures. Après refroidissement, on neutralise par une solution saturée de  
10 NaHCO<sub>3</sub> et on extrait 4 fois au dichlorométhane CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium MgSO<sub>4</sub> puis évaporées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96 : 4) pour donner 0,548 g de dérivé bromé attendu sous forme d'un solide jaune.

- Rendement = 86 %.
- 15 • Point de fusion = 208 °C.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 7,68 (dd, 1H, J = 4,4 et 8 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,79 (dd, 1H, J = 2 et 8 Hz), 8,82 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,18 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 4,4 Hz), 9,30 (d, 1H, J = 6 Hz).
- 20 • RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 116,76 ; 117,04 ; 118,26 ; 124,76 ; 125,81 ; 125,93 ; 129,05 ; 134,52 ; 135,43 ; 136,72 ; 137,01 ; 144,41 ; 146,24 ; 149,93 ; 150,12 ; 152,27 ; 155,67 ; 181,69.
- SM (m/z) : 363 (99); 362 (83); 361 (100); 360 (27); 255 (9); 254 (51).

**2 - Synthèse de la 5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-9-one**  
(CRL 8347)

A une solution de 5-bromo-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-9-one (2,3 g, 6,33 mmol) dans 460 ml de diméthylformamide DMF, on ajoute l'azidure de sodium (2,34 g, 36,1 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4  
30 heures. Après refroidissement, on évapore à sec et on reprend le solide obtenu à l'eau. On extrait 4 fois au dichlorométhane CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après séchage sur sulfate de magnésium MgSO<sub>4</sub> et évaporation du solvant, le brut est purifié par flash

chromatographie sur colonne de silice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  90 : 10) pour donner 115 mg de produit attendu sous forme d'une poudre noire.

- Rendement = 6 %.
- point de fusion > 260 °C.

5 • RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7,43 (dd, 1H,  $J$  = 8,8 et 2,4 Hz), 7,74 (dd, 1H,  $J$  = 4,8 et 8 Hz), 7,81 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz), 8,48 (d, 1H,  $J$  = 6 Hz), 8,50 (d, 1H,  $J$  = 8,8 Hz), 8,90 (dd, 1H,  $J$  = 2 et 8 Hz), 9,25 (dd, 1H,  $J$  = 2 et 4,8 Hz), 9,29 (d, 1H,  $J$  = 6 Hz).

• RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}$ ) : 102,26 ; 117,13 ; 118,54 ; 121,62 ; 123,20 ; 125,34 ; 126,11 ; 129,18 ; 133,80 ; 134,83 ; 135,47 ; 138,42 ; 147,65 ; 148,29 ; 151,63 ;  
10 152,39 ; 154,32 ; 180,35.

• SM ( $m/z$ ) : 298 (32); 297 (100); 269 (4); 268 (0,5).

### 3 – Synthèse de la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10]-phénanthrolin-9-one (CRL 8422)

15 A une solution de 5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one (1 g, 3,95 mmol) et de chloroacétaldéhyde (50 % aqueux, 2,6 ml ; 16,8 mmol) dans l'acide acétique (30 ml), sont ajoutées, par petites portions et à 0°C, 10 mmol de cyanoborohydrure de sodium  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,63 g). Le milieu réactionnel est  
20 maintenu sous agitation à 0 °C pendant 5 minutes, puis à température ambiante pendant 30 minutes. Ensuite, le milieu est alcalinisé par une solution saturée de carbonate acide de sodium  $\text{NaHCO}_3$ , puis extrait par un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95 : 5. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium  $\text{MgSO}_4$  et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par filtration sur  
25 silice ( $\text{CHCl}_3$  puis  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  99 : 1) pour donner successivement deux composés : CRL 8422 et CRL 8423 (décrit dans l'exemple 2).

La 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one (CRL 8422) a été obtenue sous forme de poudre rose (0,14 g) :

- Rendement = 10%.
- Point de fusion = 220 °C.
- 30 • IR (KBr) : 1666 ; 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

• RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3,83 (t, 4H,  $J = 7,0$  Hz) ; 4,04 (t, 4H,  $J = 7,0$  Hz) ; 7,47 (dd, 1H,  $J = 9,5$  et  $2,9$  Hz) ; 7,66 (dd, 1H,  $J = 8,0$  et  $4,4$  Hz) ; 7,70 (d, 1H,  $J = 2,9$  Hz) ; 8,42 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz) ; 8,50 (d, 1H,  $J = 9,5$  Hz) ; 8,81 (dd, 1H,  $J = 8,0$  et  $1,8$  Hz) ; 9,16 (dd, 1H,  $J = 4,4$  et  $1,8$  Hz) ; 9,23 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz).

5 • RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 40,16 ; 53,60 ; 101,70 ; 116,60 ; 118,37 ; 118,68 ; 125,39 ; 125,91 ; 129,25 ; 135,13 ; 136,12 ; 136,38 ; 139,42 ; 141,93 ; 148,24 ; 148,73 ; 149,34 ; 152,22 ; 155,08 ; 181,43.

## **EXEMPLE 2**

10 **5-(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one (CRL 8423)**

A partir du filtrat de l'exemple 1, 0,22 g de composé CRL 8423 sont obtenus sous forme de poudre violette. Les caractéristiques du composé CRL 8423 sont les suivantes :

15 • Rendement = 18 %.

• point de fusion =  $196^\circ\text{C}$ .

• IR (KBr) 3413 ; 3275 ; 1654 ;  $1617\text{cm}^{-1}$ .

20 • RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3,81 (t, 2H,  $J = 5,5$  Hz) ; 3,88 (t, 2H,  $J = 5,5$  Hz) ; 5,01 (slarge, 1H) ; 7,34 (dd, 1H,  $J = 8,8$  et  $2,5$  Hz) ; 7,60 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz) ; 7,65 (dd, 1H,  $J = 7,5$  et  $4,4$  Hz) ; 8,41 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz) ; 8,43 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz) ; 8,82 (dd, 1H,  $J = 7,5$  et  $1,5$  Hz) ; 9,15 (dd, 1H,  $J = 4,4$  et  $1,5$  Hz) ; 9,21 (dd, 1H,  $J = 5,8$  Hz).

25 • RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 42,83 ; 45,01 ; 100,76 ; 116,81 ; 118,78 ; 120,85 ; 125,38 ; 126,35 ; 129,35 ; 135,04 ; 136,04 ; 136,43 ; 140,22 ; 141,56 ; 148,49(2C) ; 149,41 ; 152,30 ; 155,07 ; 181,57.

30 Les résultats des essais pharmacologiques, présentés ci-après, mettent en évidence les propriétés cytotoxiques des composés de formule I, ainsi que les doses maximales tolérées. Ces données permettent d'apprécier l'intérêt thérapeutique des composés revendiqués.

### 1- Détermination de la dose maximale tolérée (DMT)

L'évaluation de la dose maximale tolérée a été réalisée chez des souris B6D2F1/Jico âgées de 4 à 6 semaines. Les composés ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses croissantes s'échelonnant de 2,5 à 160 mg/kg.

- 5 La valeur de la DMT (exprimée en mg/kg) est déterminée à partir de l'observation du taux de survie des animaux sur une période de 14 jours après une administration unique du produit considéré. L' évolution pondérale des animaux est également suivie pendant cette période. Lorsque la valeur de la DMT est supérieure à 160 mg/kg, la valeur de la DMT est assimilée à 160 mg/kg par  
10 défaut.

Les résultats de l'estimation de la dose maximale tolérée (DMT) sont rassemblés dans le tableau I suivant :

TABLEAU I

Composés CRL	DMT (mg/kg)
CRL 8274 (Ascididémine)	20
CRL 8269(2-bromoleptoclinidone)	40
CRL 8422 (Exemple 1)	>160
CRL 8423 (Exemple 2)	>160

15

Ces deux composés originaux incorporés à la famille de l'ascididémine ne présentent pas de toxicité directe (DMT > 160 mg/kg), à la différence de l'ascididémine naturelle et de la 2-bromoleptoclinidone naturelle. Ils peuvent donc être utilisés *in vivo* à des posologies fortes permettant ainsi d'obtenir des  
20 concentrations tissulaires plus élevées, que celles obtenues lors de l'administration de l'ascididémine naturelle. L'activité thérapeutique antitumorale est donc de plus grande puissance.



## 2- Activité cytotoxique sur des lignées cellulaires tumorales en culture

L'influence des composés de formule I sur les cellules néoplasiques a été évaluée à l'aide du test colorimétrique MTT. Le principe du test MTT est basé sur la réduction mitochondriale par les cellules vivantes métaboliquement actives du produit MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényltétrazolium bromide) de couleur jaune en un produit de couleur bleue, le formazan. La quantité de formazan ainsi obtenue est directement proportionnelle à la quantité de cellules vivantes présentes dans le (ou les) puit(s) de culture. Cette quantité de formazan est mesurée par spectrophotométrie.

Les lignées cellulaires sont maintenues en culture monocouche à 37°C dans des boîtes de culture à bouchon fermé contenant du milieu de base MEM 25 MM HEPES (Minimum Essential Medium). Ce milieu, adapté à la croissance d'une gamme variée de cellules diploïdes ou primaires de mammifères, est ensuite additionné :

- d'une quantité de 5% de SVF (Sérum de Veau Fœtal) décomplémenté à 56°C pendant 1 heure,
- de 0,6 mg/ml de L-glutamine,
- de 200 IU/ml de pénicilline,
- de 200 mg/ml de streptomycine,
- de 0,1 mg/ml de gentamicine.

Les 12 lignées cellulaires cancéreuses humaines utilisées ont été obtenues auprès de l'*American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, USA). Ces 12 lignées cellulaires sont :

- U-373MG (code ATCC : HTB-17) et U-87MG (code ATCC : HTB-14) qui sont deux glioblastomes,
- SW1088 (code ATCC : HTB-12) qui est un astrocytome,
- A549 (code ATCC : CCL-185) et A-427 (code ATCC : HTB-53) qui sont deux cancers du poumon non-à-petites-cellules,

- HCT-15 (code ATCC : CCL-225) et LoVo (code ATCC : CCL-229) qui sont deux cancers colorectaux,
- T-47D (code ATCC : HTB-133) et MCF7 (code ATCC : HTB-22) qui sont deux cancers du sein,
- 5     - J82 (code ATCC : HTB-1) et T24 (code ATCC : HTB-4) qui sont deux cancers de la vessie,
- PC-3 (code ATCC : CRL-1435) qui est un cancer de la prostate.

Au plan expérimental : 100 µl d'une suspension cellulaire contenant 20 000 à 50 000 (selon le type cellulaire utilisé) cellules/ml de milieu de culture sont  
 10     ensemencés en plaques multi-puits de 96 puits à fond plat et sont mis à incuber à 37°C, sous atmosphère comprenant 5% de CO<sub>2</sub> et 70% d'humidité. Au bout de 24 heures d'incubation, le milieu de culture est remplacé par 100 µl de milieu frais contenant soit les différents composés à tester à des concentrations variant de 10<sup>-5</sup> à 10<sup>-10</sup> M soit le solvant ayant servi à la mise en solution des produits à  
 15     tester (condition contrôle). Après 72 heures d'incubation dans les conditions précédentes, le milieu de culture est remplacé par 100 µl d'une solution jaunâtre de MTT dissous à raison de 1 mg/ml dans du RPMI 1640. Les microplaques sont remises à incuber pendant 3 heures à 37°C puis centrifugées pendant 10 minutes à 400 g. La solution jaunâtre de MTT est éliminée et les cristaux de formazan bleu  
 20     formés au niveau cellulaire sont dissous dans 100 µl de DMSO. Les microplaques sont ensuite mises sous agitation pendant 5 minutes. L'intensité de la coloration bleue résultant donc de la transformation du produit MTT jaune en formazan bleu par les cellules encore vivantes au terme de l'expérience est quantifiée par spectrophotométrie à l'aide d'un appareil de type *DYNATECH IMMUNOASSAY*  
 25     *SYSTEM* aux longueurs d'onde de 570 nm et 630 nm correspondant respectivement aux longueurs d'ondes d'absorbance maximale du formazan et au bruit de fond. Un logiciel intégré au spectrophotomètre calcule les valeurs moyennes de densité optique ainsi que les valeurs de déviation standard (Dév. Std.) et d'erreur standard sur la moyenne (ESM).

30     L'activité inhibitrice de la croissance cellulaire des composés de formule I sur les différentes lignées cellulaires tumorales a été comparée à celle du produit

naturel, l'ascididémine. A également été mesurée, l'activité inhibitrice de la 2-bromoleptoclinidone naturelle. Les composés présentent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire des 12 lignées tumorales humaines : U-87MG, U-373MG, SW 1088, T24, J82, HCT-15, LoVo, MCF7, T-47D, A549, A-427 et PC-3 avec une concentration inhibitrice 50 % (CI 50) qui est comprise entre  $10^{-6}$ M et  $10^{-9}$ M, selon lignées tumorales testés. A titre d'exemple, les valeurs des concentrations encadrant les CI50 obtenues sur les différentes lignées cellulaires sont données dans le tableau II :

TABLEAU II

10

LIGNEES CELLULAIRES	COMPOSES (Concentration M)			
	CRL8274 Ascididémine	CRL8269 2-bromoleptoclinidone	CRL8422	CRL8423
U-87MG	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-8}, 10^{-9}]$
U-373MG	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-9}]$
SW1088	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-9}]$
T24	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-9}]$
J82	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-8}]$
HCT-15	$[10^{-8}, 10^{-9}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-8}, 10^{-9}]$
LoVo	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$
MCF7	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-8}]$
T-47D	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-5}, 10^{-6}]$
A549	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-8}]$
A-427	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-9}]$
PC-3	$[10^{-8}, 10^{-9}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$	$[10^{-6}, 10^{-7}]$	$[10^{-7}, 10^{-8}]$

Sont reportés, dans le tableau III, les résultats des CI50 (en nM) moyennes (calculées à partir de l'activité cytotoxique sur les 12 lignées tumorales étudiées)

et les ratios DMT/CI50 (ces ratios sont calculés en faisant le rapport des DMT et des CI50 exprimées en nombres sans dimension).

TABLEAU III

Composés CRL	CI 50 (nM)	DMT/CI50	DMT/CI50*
CRL 8274 (Ascididémine)	100	0,20	1
CRL 8269 (2-bromoleptoclinidone)	120	0,33	~2
CRL 8422 (Exemple 1)	100	1,6	8
CRL 8423 (Exemple 2)	7	22,9	114

\* : le ratio DMT/IC50 des différents composés a été estimé en prenant comme référence un ratio égal à 1 pour l'ascididémine.

Les composés décrits présentent, sur les modèles de lignées cellulaires tumorales, des CI 50 (nM) supérieures ou équivalentes à celle de l'ascididémine.

Les doses maximales tolérées des composés décrits, considérées par défaut équivalentes à 160 mg/kg, sont nettement supérieures à celle de l'ascididémine (20 mg/kg). Ces résultats suggèrent que cette nouvelle famille de composés ne présentent pas de toxicité directe. En conséquence, les ratios tolérance/activité cytotoxique des composés exemplifiés dans la présente invention, sont nettement supérieurs à celui de l'ascididémine naturelle. Ces composés peuvent donc être utilisés comme médicament anti-tumoraux, pour leurs propriétés cytotoxiques à des concentrations tissulaires plus élevées que celles induites par l'ascididémine naturelle. Ils sont donc caractérisés par une meilleure maniabilité thérapeutique.

Grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les composés de formules I tels que décrits ou sous forme de sels ou solvates pharmaceutiques acceptables, peuvent être utilisés comme principes actifs de médicaments.

Les composés de formules I sont généralement administrés en unités de dosage établies soit par  $\text{m}^2$  de surface corporelle, soit par kg de poids. Les dites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un (ou  
5 plusieurs) excipient(s) pharmaceutique(s).

Les composés de formule I peuvent être utilisés selon la pathologie cancéreuse du sujet à traiter à des doses comprises entre 0,05 et  $350 \text{ mg/m}^2$  de surface corporelle, de préférence à des doses de 0,5 à  $50 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$  pour un traitement curatif dans sa phase aiguë en fonction du nombre de cycles de  
10 traitement de chaque cure. Pour un traitement d'entretien, on utilisera avantageusement les composés de formule I à des doses de 0,05 à  $25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ , de préférence à des doses de 0,1 à  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$  selon le nombre de cycles de traitement de la cure. Ils pourront être associés aux médicaments anti-tumoraux utilisés dans les protocoles validés de  
15 polychimiothérapie intensive.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie intraveineuse et/ou orale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques adaptés à la thérapeutique humaine. Les  
20 formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes d'administration intraveineuse et les formes pour voie orale telles que les comprimés, éventuellement sécables, ou les gélules, les implants etc...

Pour une administration parentérale (perfusion intraveineuse à débit constant), on utilise des suspensions aqueuses stériles, des solutions salines isotoniques  
25 stériles ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, ou une  $\beta$  cyclodextrine.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse et destinée à une perfusion réalisée sur 1 à 24 h, on peut utiliser un cosolvant : un  
30 alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le Tween 80.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

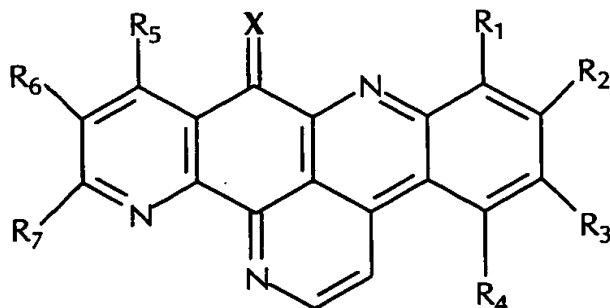
Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Les composés de formules I seront utilisés dans le traitement de la plupart des tumeurs solides du fait de leurs activités cytotoxiques puissantes, en particulier pour traiter les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon, les tumeurs de l'ovaire et du sein, les cancers de l'endomètre, les cancers colo-rectaux, les cancers de la prostate et les tumeurs testiculaires (liste non limitative).

## REVENDEICATIONS

- 1 - Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I pour traiter, grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les tumeurs cancéreuses et leurs métastases :



**Formule I**

dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe -N-OH,
- R<sub>1</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lesquels R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ;
- R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,
- R<sub>3</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), les groupes alcoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un groupe guanidino, les groupes -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lesquels R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), phénylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) et les groupes -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y avec Y choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)<sub>2</sub>, alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et n = 1 à 3,
- R<sub>4</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro, et les groupes -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> dans lesquels R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ;

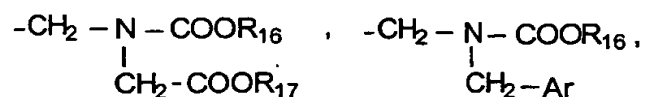
- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hydroxyle, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CHO, -COOH, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CONHR<sub>14</sub>, -CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, les groupes -NHCOR<sub>14</sub> et -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, dans lesquels R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) et -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

les groupes -phényl-CO-CH<sub>3</sub> ou -phényl-CO-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, morpholino, nitro, SO<sub>3</sub>H,

les groupes :



R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et Ar étant un groupe aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>,

à l'exclusion des composés dans lesquels existe la combinaison X = O, et, ou bien R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H, ou bien R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H et R<sub>2</sub>

= Br,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X représente l'oxygène,

- R<sub>1</sub> est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino,

- R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,

- R<sub>3</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

les groupes alcoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un groupe guanidino, les groupes -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans lesquels R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) et les groupes



-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y avec Y choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)<sub>2</sub>, alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et n = 1 à 3,

- R<sub>4</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes nitro et amino,

- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> représentent un hydrogène,

5 à l'exclusion des composés dans lesquels R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H, ou R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H et R<sub>2</sub> = Br,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

3 - Composition selon la revendication 2 dans laquelle les composés sont  
10 choisis parmi :

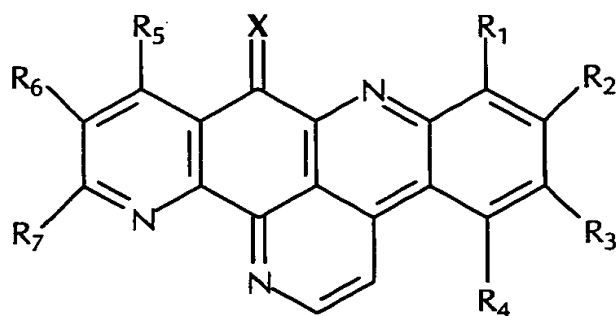
la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one, et  
la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one,  
et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

4 - Utilisation d'un composé tel que défini à la revendication 1 ou la  
15 revendication 2 pour la fabrication d'un médicament anticancéreux.

5 - Utilisation selon la revendication 4 dans laquelle les composés sont choisis  
parmi :

la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one, et  
la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one,  
20 et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

6 – Composés de formule générale I



Formule I

dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe -N-OH,

- R<sub>1</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes  
5 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> dans lesquels R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre  
parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ;

- R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

- R<sub>3</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
les groupes alcoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un groupe guanidino, les groupes -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> dans  
10 lesquels R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi  
l'hydrogène, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), phénylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) et les groupes  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y avec Y choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)<sub>2</sub>,  
alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et n = 1 à 3,

- R<sub>4</sub> est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupes nitro, et les  
15 groupes -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> dans lesquels R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> sont choisis indépendamment l'un de  
l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ;

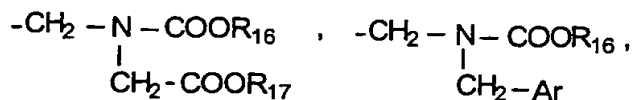
- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hydroxyle, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CHO, -  
20 COOH, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CONHR<sub>14</sub>, -CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, les groupes -NHCOR<sub>14</sub> et -  
NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, dans lesquels R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre  
parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) et -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

les groupes -phényl-CO-CH<sub>3</sub> ou -phényl-CO-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
morpholino, nitro, SO<sub>3</sub>H,

les groupes :



- 5 R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et Ar étant un groupe aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>,  
à l'exclusion des composés dans lesquels existe la combinaison X = O, et, ou bien R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H, ou bien R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H et R<sub>2</sub> = Br, ou bien R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H et R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>, ou bien R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>,  
10 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H et R<sub>5</sub> = OH ou OCH<sub>3</sub>, ou bien R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub> et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

7 – Composés selon la revendication 6 qui sont :

- la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one, et  
15 la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one,  
et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**